1891
Lane Medical Library

# ÜBER DIE IN FOLGE INTRAVASCULÄRER INJECTION VON CYTOGLOBIN EINTRETENDEN BLUTVERÄNDERUNGEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES

EINES

DOCTORS DER MEDICIN

VERFASST UND MIT BEWILLIGUNG

EINER HOCHVERORDNETEN MEDICINISCHEN FACULTAET
DER KAISERLICHEN UNIVERSITAET ZU DORPAT

ZUR OEFFENTLICHEN VERTHEIDIGUNG BESTIMMT

VON

**ERNST VON RENNENKAMPFF.**

ORDENTLICHE OPPONENTEN:

PRIV.-DOC. DR. **F. KRÜGER.** — PROF. DR. **K. DEHIO.** —
PROF. DR. **A. SCHMIDT.**

DORPAT.
SCHNAKENBURG'S BUCHDRUCKEREI.
1891.

Gedruckt mit Genehmigung der Medicinischen Facultät.
Referent: Professor Dr. A. Schmidt.
Dorpat, den 14. Mai 1891.
No. 247. Decan: **Dragendorff.**

MEINEN ELTERN

GEWIDMET.

Herrn Professor Alexander Schmidt, unter dessen Leitung vorliegende Arbeit entstand, sage ich für die vielfache liebenswürdige Unterstützung und das warme Interesse, das er mir bei der Ausführung meiner Arbeit zuwandte, meinen tiefempfundenen Dank.

Zugleich ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privat-Docent Dr. F. Krüger für seine freundliche Hilfe an dieser Stelle meinen besten Dank auszusprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154018_0133

# Einleitung.

Als ich mich an Professor Alexander Schmidt mit der Bitte um ein Thema zur Bearbeitung einer Dissertation wandte, verwies er mich auf seine „vorläufige Mittheilung [1])“, um ein dort neu angedeutetes Ergebniss seiner nächstens zu veröffentlichenden Untersuchungen über das Blut weiter zu verfolgen.

In der vorläufigen Mittheilung ist gesagt, dass ein allgemeiner Zellenbestandtheil, das Cytoglobin, wenn er in die Blutflüssigkeit gebracht wird, die Gerinnung unterdrückt, ohne die Gerinnbarkeit aufzuheben. Ein andrer Zellenbestandtheil, speciell Stoffe, welche mit Alkohol den Zellen extrahirt werden, ruft sie wieder hervor und das schliessliche Ergebniss ist, dass nach stattgehabter Unterdrückung der Gerinnung durch Cytoglobin und darauffolgende Wiederhervorrufung durch die im Alkoholextract der Zellen enthaltenen Stoffe mehr Faserstoff gewonnen wird, als die sich selbst überlassene Blutflüssigkeit liefert.

Ferner wird in der vorläufigen Mittheilung angegeben, dass bei dem erwähnten Vorgang aus dem

1) Centralblatt für Physiologie, Bd. IV. Nr. 9 vom 9/VIII., 91.

Cytoglobin das Paraglobulin entsteht, so dass dieser Körper also ein Spaltungsproduct des viel complicirteren Cytoglobinmoleküls darstellt. Diese Resultate sind an dem dem Gefässsystem entnommenen Blute gewonnen worden. Professor A. Schmidt schlug mir nun vor, entsprechende Versuche am lebenden Thiere, also mit circulirendem Blute anzustellen.

Demnach bestand meine Aufgabe darin, Injectionen von Cytoglobin in das Gefässsystem lebender Thiere zu machen, alsdann durch Untersuchung des dem Gefässsystem nach der Injection zu verschiedenen Zeiten zu entnehmenden Blutes folgende Fragen zu beantworten:

1. Erscheint die Gerinnung des Blutes in unmittelbarer Folge der Injection unterdrückt oder auch nur verlangsamt?
2. Entsteht auch innerhalb des Gefässsystems Paraglobulin aus dem injicirten Cytoglobin und in wie langer Zeit?
3. Bewältigt das Blut das injicirte Cytoglobin, d. h. kehrt die Gerinnbarkeit des Blutes, falls sie ganz oder theilweise unterdrückt war und falls die Umwandlung von Cytoglobin in Paraglobulin stattfindet, wieder und zwar in verstärktem Maasse d. h. mit Erhöhung des Fibrinprocentes gegenüber dem unmittelbar vor der Injection gefundenen Werthe des letzteren?
4. Ist ferner das Blut im Stande, an und für sich das Cytoglobin zu verarbeiten oder bedarf es dazu einer Zufuhr von den im Alkoholextract der Zellen enthaltenen Stoffen? Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass die Blutflüssigkeit, nach einer mir gewordenen persönlichen Mittheilung des Pro-

fessor A. Schmidt, bereits einen Gehalt an diesen Stoffen besitzt.

Die erste Frage findet einfach durch Beobachtung des Aderlassblutes ihre Beantwortung.

Auch die Beantwortung der zweiten Frage bietet keine Schwierigkeiten, da das Cytoglobin sich leicht in der Blutflüssigkeit nachweisen lässt, ebenso das Paraglobulin.

Bei der dritten Frage muss man sich aber auf mögliche Schwierigkeiten gefasst machen, je nachdem die eventuelle Verarbeitung des Cytoglobin im Blutgefässsystem auf einen kurzen Zeitabschnitt concentrirt ist oder sich über einen längeren Zeitraum erstreckt. Im ersteren Falle wird es nicht leicht sein, mit der Blutabnahme den Zeitpunkt zu treffen, in welchen die Erhöhung der Fibrinziffer hineinfällt, im zweiten Falle wird sie vielleicht unmerklich sein, ja, wenn der Körper mit erhöhter Kraft die aus dem Cytoglobin entstehenden Globulinmoleküle weiteren Umsetzungen zuführt, könnte sogar die Fibrinziffer eine Abnahme gegen die Norm zeigen.

Die Beantwortung der letzten Frage musste sich aus den Versuchen ergeben.

# Untersuchungsmethoden.

Da ich voraussichtlich zu den Thierversuchen eine grössere Menge Cytoglobin brauchte, so stellte ich mir, mich genau an das von W. Demme[1]) angegebene Verfahren haltend, circa 10,0 Grm. Cytoglobin dar. Eine Arbeit, welche recht zeitraubend und kostspielig war. Die Darstellung von 10,0 Grm. Cytoglobin beanspruchte 6 Wochen und stellt sich 1,0 Grm. Cytoglobin, ohne Berechnung der Arbeitszeit auf 4 Rubel 10 Copeken. Als Material benutzte ich mesenteriale Lymphdrüsen des Rindes, und erhielt auf den mit Alkohol erschöpften und lufttrocken gewordenen Zellrückstand bezogen 28,85% Cytoglobin oder 2,45% des auf der Centrifuge gesammelten Zellbreies. Nachdem ich mir die nöthige Menge Cytoglobin bereitet, ging ich zu den Thierversuchen über, dabei folgendermaassen verfahrend.

Unmittelbar vor der Injection entnahm ich dem Versuchsthier Blut aus der Carotis zur Bestimmung der normalen Verhältnisse der Gerinnungszeit, der Leucocytenzahl, des Faserstoffes und des Fermentgehaltes. Dann injicirte ich das zum jedesmaligen Versuch in 15 bis 20 Cbctm. destillirten Wassers gelöste Cytoglobin intravenös d. h. in die vena jugularis externa der anderen Seite des Versuchsthieres, und entnahm darauf, bei den

---

1) W. Demme. „Ueber einen neuen Eiweiss liefernden Körper des Protoplasmas.“ 1890, Dorpat.

einzelnen Versuchen die Zeiträume der Blutabnahme variirend, weitere Blutproben zu den oben angeführten Untersuchungen.

Zur Beobachtung der Gerinnungszeit fing ich circa 3,0 Cbctm. Blut in einem Reagenzgläschen auf. Von diesem Blute brachte ich, zur Darstellung der Zählmischung, vor Eintritt der Gerinnung 1,0 Cbctm. in 80,0 Cbctm. einer 0,5% Cl.Na-Lösung. Alle Zählmischungen wurden sofort nach ihrer Herstellung in den Eisschrank gebracht und baldmöglichst durchgezählt. Bei der Zählung benutzte ich eine Zählkammer von Zeiss in Jena, dabei machte ich aber von dem in den Boden der Kammer gravirten Gitterwerk keinen Gebrauch, sondern zählte die Leucocyten des ganzen Gesichtsfeldes. Bei bekannter Tiefe der Zählkammer und bekanntem Durchmesser des Gesichtsfeldes war der Inhalt des Flüssigkeitcylinders leicht zu berechnen. Unter Berücksichtigung der Verdünnung ergab sich die Zahl der Leucocyten in einem Cb. Mm. unverdünnten Blutes.

Von jeder Zählmischung wurden 20 Gesichtsfelder durchgezählt, unter mehrmaliger Neufüllung der Kammer.

Um die Faserstoffmenge zu bestimmen, fing ich etwa 10,0 Cbctm. in einem gewogenen Becherglase auf, defibrinirte mit einem Fischbeinstäbchen, wog mit Faserstoff und Stäbchen, wusch den ersteren zuerst in einem Porcellanschälchen, dann auf einem gewogenen Filter mit aqua destillata, darauf mit einer 2,5% Cl.Na-Lösung, dann wieder mit aqua aus, bis im Filtrat mit argentum nitricum keine Trübung mehr nachweisbar war. Dann wurde der Faserstoff mit siedendem Alkohol und darauf mit Aether ausgewaschen. Der Filter mit dem

Faserstoff trocknete dann im Thermostaten bei 100—110° bis zur Gewichtsconstanz, worauf die Wägung stattfand.

Um die durch das injicirte Cytoglobin etwa herbeigeführte Aenderung des vitalen Fermentgehaltes zu ermitteln, wurden in einigen Versuchen bei jeder Blutabnahme circa 5—6 Cbctm. Blut in dem zehnfachen Volumen 96° Alkohol aufgefangen, woran sich dann nach 12 Tagen die Bestimmung der fermentativen Wirksamkeit des Wasserextractes der getrockneten und pulverisirten Coagula mittelst der Schmidt'schen Reactionsflüssigkeit schloss. Bei dieser Bestimmung galt als Einheit diejenige Fermentmenge, die in 100 Minuten das Salzplasma zur Gerinnung bringt. Die angegebenen Zahlen stellen keine absoluten Werthe dar, sondern sollen nur als Ausdruck des Verhältnisses zur jeweiligen Norm zur Geltung kommen.

Bei meinen Untersuchungen des Serum auf Cytoglobin respective Paraglobulin verfuhr ich folgendermaassen.

Das nach Ausschlagen des Faserstoffes nachbleibende und in Reagenzgläschen gefüllte Blut blieb solange stehen, bis eine hinreichende Senkung der rothen Blutkörperchen stattgefunden hatte. Alsdann wurden 2 Cbctm. Serum mit einer Pipette abgehoben, in ein Reagenzgläschen gebracht und mit Essigsäure geprüft. Mittelst dieser Säure ist es leicht, das Cytoglobin zu erkennen und vom Paraglobulin zu unterscheiden, da der Niederschlag von Präglobulin, welchen sie durch Zersetzung des Cytoglobin erzeugt, im Ueberschuss, selbst der aller concentrirtesten Säure sich nicht auflöst. Die Leichtlöslichkeit in Alkalien und Neutralsalzen dagegen theilt das Präglobulin mit dem Paraglobulin.

# Versuche.

Bei der Zusammenstellung meiner Versuchsergebnisse werde ich mich der Tabellenform bedienen; die betreffenden Tabellen werden die Angaben über die Zeiten der Blutabnahme, die Gerinnungszeit, die Leucocytenzahl, die Fibrinziffer und den Fermentgehalt enthalten.

Ueber die Resultate der Untersuchungen des Serum und über eventuelle Modificationen der einzelnen Versuche werde ich an betreffender Stelle im Text referiren.

Beim ersten Versuch wollte ich vor Allem erfahren, ob und in welcher Dosis das Cytoglobin vom Versuchsobject vertragen würde. Selbst wenn wir annehmen, dass das Cytoglobin einen normalen, aus den Zellen stammenden Blutbestandtheil darstellt, so lag doch die Möglichkeit vor, dass eine plötzliche Vermehrung dieses Bestandttheiles im circulirenden Blute, wenn sie gewisse Grenzen überschreitet, Störungen setzt, deren Ausgleichung dem Organismus nicht immer gelingen dürfte.

Als einziges Versuchsthier diente mir die Katze; das Kaninchen war mit Rücksicht auf die nothwendigen Blutabnahmen ein zu kleines, der Hund mit Rücksicht auf meinen nicht allzugrossen Vorrath von Cytoglobin ein zu grosses Thier.

Bei weitem in der Mehrzahl meiner Versuche habe ich nur Cytoglobin, natürlich in wässeriger Lösung, dem Versuchsthiere injicirt: ich ging dabei von der

Prämisse aus, dass die im Alkohol löslichen Zellenbestandtheile in genügender Menge im circulirenden Blute vorhanden sind, um die Umwandlung auch des injicirten Cytoglobin in fibrinbildendes Material, falls sie bei diesem Vorgange eine Rolle spielen, herbeizuführen, eine Prämisse, welche sich auch bestätigt hat.

Das Volumen der injicirten Cytoglobinlösung betrug in allen Versuchen 15—20 Cbctm.; die Concentration aber war variabel, worüber die einzelnen Versuche Auskunft geben.

### Versuch I.

Kater von 2370 Grm. Körpergewicht.

Da ich von der Intensität der Wirkung des Cytoglobin im Kreislauf noch keine Vorstellung hatte, so versuchte ich es aufs Gerathewohl mit 1,0 Grm. der lufttrockenen Substanz, also mit 0,237 Grm. pro Kilo des Thieres. Rechnet man die Blutmenge zu $^1/_{13}$ des Körpergewichtes, so betrug das injicirte Cytoglobin 0,55% des Blutgewichtes.

Die Herstellung der Zählmischung unterblieb in diesem Versuch.

Probe II wurde am Schlusse der Injection, Probe III 15 Minuten später abgenommen.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungs-Zeit. | Fibrinziffer. | Vitaler Fermentgehalt. |
|---|---|---|---|---|
| 11 h 30′ | I. | 5′ | 0,567% | 2,327 |
| Injection 11 h 36′ | | | | |
| 11 h 36,5′ | II. | 10′ | 0,480% | 2,545 |
| 11 h 52,5′ | III. | 7,5′ | 0,341% | 2,836 |

Weitere Proben unterblieben, weil der Kater um 12 h 2′ starb. Die sofort angeschlossene Section ergab: linkes und rechtes Herz nur wenige Tropfen Blut enthaltend; nirgends Gerinnsel zu finden. Der übrige Befund normal.

Aus der Tabelle ersieht man eine deutliche Verlangsamung der Gerinnung, Abnahme des Faserstoffgehalts und eine allmälige Steigerung des vitalen Fermentgehaltes. Die angewandte Dosis war jedenfalls zu gross, da sie in 15 Minuten tödtlich wirkte.

Die Verlangsamung der Gerinnung und die Verminderung des Faserstoffes deuten darauf hin, dass das injicirte Cytoglobin auf das Blut zunächst eine ähnliche Wirkung ausübt, wie das zum Aderlassblut hinzugesetzte; es muss sich demnach das Cytoglobin bis zum Moment der letzten Blutabnahme als solches im Gefässsystem erhalten haben, was wegen seiner grossen Menge erklärlich ist.

Die Prüfung des Blutserums in Betreff seines Cytoglobingehaltes in den nach der Injection entnommenen Blutproben unterblieb in diesem und dem folgenden Versuch.

Legen wir uns auf Grund des Sectionsprotocolls die Frage vor, woran das Thier eigentlich gestorben, so müssen wir uns sagen, dass der Befund an den inneren Organen keine Aufklärung darüber giebt; es bleibt nur übrig anzunehmen, dass der Tod durch eine in Folge der Injection eingetretene Blutveränderung, die der Organismus nicht auszugleichen vermochte, herbeigeführt war.

Um die Dosis zu bestimmen, bei welcher die Versuchsthiere am Leben bleiben, versuchte ich es mit 0,105 Grm.

pro Kilo, also mit weniger als der Hälfte der vorigen Dosis, und zwar ohne den Thieren Blut zu entnehmen.

Drei derartige Versuche ergaben, dass die Versuchsthiere, welche den ersten Tag stark somnolent waren, sich später vollständig erholten und am Leben blieben. Eine Dosis von circa 0,1 Grm. Cytoglobin pro Kilo Körpergewicht darf ich also wohl im Allgemeinen als nicht lebensgefährlich betrachten. Ich blieb demnach bei den nächstfolgenden Versuchen bei der Dosis von circa 0,105 pro Kilo Körpergewicht (0,13 % der präsumptiven Blutmenge).

### Versuch II.

Kater von 2840 Grm. Körpergewicht.
Injicirt wurden 0,3 Grm. Cytoglobin.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Leucocytinzahl. | Fibrinziffer. | Vitaler Fermentgehalt. |
|---|---|---|---|---|---|
| 11 h 22′ | I. | 8′ | 5807 | 0,560 % | 0,752 |
| | | Injection 11 h 31,5′ | | | |
| 11 h 32′ | II. | 20″ | 1957 | 0,351 % | 1,020 |
| 11 h 44,5′ | III. | 20″ | 97 | 0,241 % | 2,777 |

Probe II wurde am Schluss der Injection, Probe III 10 Minuten später abgenommen.

Bei diesem Versuche finden wir, laut Tabelle, im Gegensatz zu Versuch I eine bedeutende Beschleunigung der Gerinnung, welcher letzterer ein stark und steigend erhöhter Fermentgehalt entspricht; welches die Quelle der Fermententwickelung ist, lässt sich schwer entscheiden. Einestheils könnte das Ferment bei dem

plötzlichen Untergange der Leucocyten aus den Zerfallsproducten derselben entstehen, anderentheils jedoch auch seinen Ursprung aus einem Spaltungsproduct des injicirten Cytoglobin nehmen.

Gleichzeitig bemerkt man eine fortschreitende Abnahme .des Faserstoffprocentes, was vielleicht darauf beruht, dass der Organismus bei erhöhter Gerinnungstendenz resp. bei gesteigerter vitaler Fermententwickelung sich durch irgend ein Mittel vor Ausnutzung des im Ueberschuss vorhandenen fibrinbildenden Materials zu schützen sucht, um der Gefahr einer eventuellen Thrombosis zu entgehen.

Ich hatte erwartet, dass nach Ausgleichung der eben erwähnten Abwehr-Zustände und nach eventuell stattgehabter Umwandlung des Cytoglobin in Paraglobulin eine Steigerung des Faserstoffgehaltes eintritt; dieser Versuch belehrte mich indess darüber, dass innerhalb der kurzen Zeit von 13 Minuten, welche zwischen der Injection und der letzten Blutabnahme lag, diese Ausgleichung jedenfalls nicht zu Stande gekommen war, denn die Faserstoffgerinnung war wenigstens mit Rücksicht auf die Quantität des Productes wiederum eine gestörte. Die nach der Injection wenig ausgiebige aber zugleich sehr beschleunigte Gerinnung, sowie die Steigerung des vitalen Fermentgehaltes, concurrirende Erscheinungen, welchen wir in den nachfolgenden Versuchen mehrfach begegnen werden, beweisen, dass der Organismus die erhöhte Fermententwickelung gestatten kann, indem er zugleich der Wirkung des Fermentes, wohl durch irgend einen Eingriff in das fibrinbildende Material, Hindernisse in den Weg legt.

Ich beabsichtigte demnach nun die einzelnen Blutproben in grösseren Zeitintervallen nach der Injection abzunehmen. Vorerst aber wiederholte ich den letzten Versuch ohne irgend eine Abänderung, um das Serum auf Cytoglobin resp. dessen Umsetzungsproducte zu untersuchen.

### Versuch III.

Kater von 3780 Grm. Körpergewicht.
Injicirt wurden 0,4 Grm. Cytoglobin.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit | Leucocytenzahl. | Fibrinziffer. | Vitaler Fermentgehalt. |
|---|---|---|---|---|---|
| 11 h 17′ | I. | 6′ | 5871 | 0,506% | 0,442 |
| | | Injection 11 h 22,5′ | | | |
| 11 h 23′ | II. | 0,5′ | 1957 | 0,398% | 1,075 |
| 11 h 32′ | III. | 0,75′ | 391 | 0,353% | 2,040 |

Dieser Versuch weist in allen Puncten dieselben Resultate auf wie Versuch II.

In Betreff der Untersuchung des Blutserum will ich vorausschicken, dass die rothen Blutkörperchen der Katze sich ziemlich schnell senken, sodass ich schon einige Stunden nach dem Defibriniren die erforderliche Quantität Serum abheben konnte. Ferner bemerke ich, dass das Katzenblut so reich an Paraglobulin ist, dass es schon in unverdünntem Zustande durch Neutralisiren mit verdünnter Essigsäure getrübt wird, bei weiterem Zusatz derselben aber sich sofort wieder klärt. Im Rinder- und Pferdeblutserum beobachtet man diese Erscheinung nach A.

Schmidt nur, nachdem man feuchtes Paraglobulin in ihnen bis zur Sättigung aufgelöst hat.

Bei der Untersuchung des Serum fand sich nun, dass in demjenigen der Probe II eine bedeutend stärkere Trübung beim Neutralisiren mit verdünnter Essigsäure auftrat, als in Probe III, in Probe III wiederum stärker als in I. Auf Zusatz von Neutralsalzlösung zu einem abgenommenen Pröbchen löste sich der Niederschlag in allen gleichmässig auf. Bei Ueberschuss der verdünnten Essigsäure trat die Wiederauflösung des Niederschlages in Normalserum, Nr. I, sofort ein, während zur Auflösung desselben in Probe II das dreifache, in Probe III das doppelte Volumen concentrirter Essigsäure nöthig war. Hierbei muss ich erwähnen, dass die Wiederauflösung des Niederschlages in Probe II erst nach circa 15 Minuten eintrat.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass das Cytoglobin innerhalb des Gefässsystems umgewandelt wird, und zwar beginnt die Umwandlung bereits mit dem Moment der Injection, denn als Präglobulin kann man den durch Essigsäure in Probe II und III hervorgerufenen Niederschlag nicht mehr ansprechen, da er sich schliesslich doch, wenn auch nur in grossen Mengen von Acid: acet. concentrat. auflöste. Es handelt sich um einen Uebergangskörper des Präglobulins in Paraglobulin. Hierfür spricht auch die leichtere Löslichkeit der betreffenden Substanz in Probe III, welche sich augenscheinlich der Leichtlöslichkeit des Paroglobulins in Probe I weiter genähert hat.

Diese Resultate scheinen unsere Prämisse, dass das Cytoglobin auch im Kreislauf in Paraglobulin umgesetzt werde, zu stützen; es war also um so mehr zu

erwarten, dass nach Ausgleichung der unbekannten die Faserstoffausscheidung vermindernden Ursachen eine Steigerung des Fibrinprocentes bis über die Norm eintreten werde, falls nicht der Körper das gebildete Paraglobulin, um sich vom Ueberschuss an Gerinnungssubstrat zu befreien, mit erhöhter Geschwindigkeit weiter umsetzt.

Jetzt kam es mir also hauptsächlich darauf an, den Zeitpunct des eventuell gesteigerten Faserstoffprocentes zu finden. Zu dem Zweck verlängerte ich die Zeit zwischen Blutabnahme II und III bis zunächst auf 45 Minuten.

**Versuch IV.**

Kater von 3540 Grm. Körpergewicht.
Injicirt wurden 0,36 Grm. Cytoglobin.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Leucocytenzahl. | Fibrinziffer. | Vitaler Fermentgehalt. |
|---|---|---|---|---|---|
| 11 h 25′ | I. | 10,5′ | 4404 | 0,452 % | 0,540 |
| Injection 11 h 37,25′ | | | | | |
| 11 h 37,75′ | II. | 0,25′ | 685 | 0,242 % | 0,926 |
| 12 h 21,75′ | III. | 5,25′ | 489 | 0,368 % | 0,308 |

Wie ersichtlich beginnt hier, nach stattgehabtem Sinken, bereits wieder ein Ansteigen des Faserstoffgehaltes, wobei gemäss den Erfahrungen bei den früheren Versuchen der tiefste Punct zwischen die beiden letzten Proben gefallen ist. Doch ist in Probe III die Norm noch nicht erreicht. Was den Fermentgehalt anbetrifft, so sehen wir in Probe III, dass der Organismus den Ueberschuss an Ferment bereits zerstört, dabei aber

nicht stehen geblieben ist, sondern den Fermentgehalt bis unter die Norm reducirt hat. Auch die wieder länger werdende Gerinnungszeit (Probe III) deutet auf die Wiederkehr normalerer Zustände im Blute hin.

Die Serumuntersuchung ergab dieselben Resultate, wie im vorigen Versuch, nur war der durch verdünnte Essigsäure in Probe III erzeugte Niederschlag hier doch schon leichter im Ueberschuss der concentrirten Säure löslich als dort.

Da man bei solchen Versuchen doch in hohem Grade von der Individualität der Versuchsthiere abhängig ist, so hoffte ich bei einfacher Wiederholung an einem anderen Versuchsthier doch noch mein Ziel zu erreichen, d. h. nicht blos ein Wiederansteigen der Fibrinziffer, sondern eine Erhöhung derselben über die Norm zu beobachten. Diesem Zwecke sollte der folgende Versuch dienen.

### Versuch V.

Kater von 3970 Grm. Körpergewicht.
Injicirt wurden 0,42 Grm. Cytoglobin.

Die Anordnung dieses Versuches stimmt also mit der des vorigen überein, es wurde ebenfalls unmittelbar nach der Injection die eine und $^3/_4$ Stunden später die andere Blutprobe dem Thiere entnommen. Nur schob ich hier noch eine weitere Blutabnahme zwischen beide ein, welche 40 Minuten nach der Injection stattfand.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Leucocytenzahl. | Fibrinziffer. | Vitaler Fermentgehalt. |
|---|---|---|---|---|---|
| 12 h 1′ | I. | 9′ | 5186 | 0,256 % | 1,149 |
| | | Injection 12 h 11′ | | | |
| 12 h 11,5′ | II. | momentan | 978 | 0,204 % | 4,533 |
| 12 h 25′ | III. | 1,75′ | 782 | 0,161 % | 2,631 |
| 1 h 53′ | IV. | 6′ | 586 | 0,203 % | 0,700 |

Die Resultate dieses Versuches stimmen in allen Puncten mit denen des vorigen überein, auch darin, dass die Faserstoffcurve zwar wieder ansteigt, ohne indess die Norm zu erreichen, geschweige denn zu überschreiten; der tiefste beobachtete Punct wird nicht durch die II. unmittelbar nach der Injection, sondern durch die III. nahezu 40 Minuten später abgenommene Blutprobe dargestellt, was mit der fortschreitenden Abnahme des Fibringewichtes in den bereits angeführten Versuchen übereinstimmt. Auch der anfangs ansteigende vitale Fermentgehalt sinkt wieder unter die Norm.

Bei der Prüfung des Blutserum mit Essigsäure, gab dasjenige von Blutprobe II und III dieselben Resultate, wie in den bisherigen Versuchen, im Serum der Blutprobe IV dagegen löste sich der durch verdünnte Essigsäure erzeugte Eiweissniederschlag im Ueberschuss derselben ebenso leicht auf, wie in Probe I. Es war also in diesem Versuch in der Zeit von $^3/_4$ Stunden sämmtliches injicirte Cytoglobin in Paraglobulin verwandelt worden, eine Thatsache, welche auch in den weiterfolgenden Versuchen ihre Bestätigung findet.

Die erste meiner vier obigen Fragen, ob nämlich das Cytoglobin zunächst eine Verlangsamung der Blutgerinnung bewirkt und die zweite, ob über kurz oder lang aus dem Cytoglobin Paraglobulin entsteht, haben also bereits eine bejahende Antwort erhalten und werden noch weitere Bestätigung erfahren.

Die Annahme, dass das injicirte Cytoglobin aus dem Blute mittlerweile ausgeschieden worden, so dass ich es in der Blutprobe IV nur noch mit dem gewöhnlichen Gehalt desselben an Paraglobulin zu thun gehabt hätte, wird durch die Thatsache, dass die nach der Injection abgenommenen Proben II und III in Betreff der Löslichkeit der in ihnen durch Neutralisiren erzeugten Niederschläge in Essigsäure Uebergangsstufen zur Probe IV darstellten, unmöglich gemacht.

Ich bemerke zugleich, dass man sich von der Leichtlöslichkeit der aus dem Cytoglobin im Kreislauf entstandenen Eiweisssubstanz in verdünnter Essigsäure noch besser überzeugen kann, wenn man das Serum vorher mit Wasser verdünnt.

Warum aber lieferte das Blut in Probe IV, wenn auch ein Ansteigen gegenüber Probe III wahrnehmbar ist, doch immer noch weniger Faserstoff als die vor der Injection abgenommene Normalprobe I, geschweige dass eine Vermehrung eingetreten wäre? Das Cytoglobin hindert zwar, so lange es als solches im Blute existirt, die Gerinnung, aber dasselbe hatte eben aufgehört darin zu existiren, es war vielmehr aus ihm eine Substanz entstanden, mit welcher, nach der Untersuchungen von A. Schmidt, die Masse des Faserstoffes in gradem Verhältnisse wächst.

Ich habe schon darauf hingewiesen, dass der Organismus gegen die ihm gestellte Zumuthung plötzlicher Verarbeitung grosser Cytoglobinmengen dadurch reagirt, dass er ein Hinderniss in das Blut hineinlegt, welches die Faserstoffbildung aus den Globulinen, selbst bei vermehrtem vitalem Fermentgehalt, beschränkt, resp. unterdrückt. Nun geht aus der citirten vorläufigen Mittheilung von A. Schmidt hervor, dass die Bestandtheile des alkoholischen Zellenextractes eine durch das Cytoglobin gehemmte Faserstoffgerinnung wieder hervorrufen; deshalb beabsichtigte ich den letzten Versuch noch ein Mal zu wiederholen, um zu erfahren, ob durch Zusatz dieser Stoffe, zu einer nach der Injection abgenommenen Blutprobe jenes Hinderniss überwunden und vielleicht auch eine Erhöhung der Fibrinziffer gegenüber der Normalziffer herbeigeführt würde. Die Präsumption sprach eigentlich schon gegen eine solche Wirkung der im alkoholischen Zellenextract enthaltenen Stoffe, denn dieselben beseitigen nach A. Schmidt eben nur das durch einen Cytoglobinüberschuss gesetzte Hinderniss, in meinem letzten Versuch aber war das Cytoglobin bereits im Kreislauf geschwunden, indem es in eine Globulinform umgewandelt worden war, es musste sich also höchst wahrscheinlich um ein anderes Gerinnungshinderniss handeln. Dennoch hielt ich einen bezüglichen Versuch nicht für überflüssig, denn das voraussichtlich negative Resultat bestätigte wenigstens jene Präsumption.

Ich injicirte demnach einer Katze nochmals dieselbe relative Menge von Cytoglobin wie das letzte Mal, nahm 40 Minuten nach der Injection eine etwa doppelt so grosse Menge Blut ab, als gewöhnlich,

theilte sie in zwei annähernd gleiche Theile, machte zu dem einen einen Zusatz jener Zellenextractivstoffe und schlug den Faserstoff aus, während ein Assistent die andere Hälfte defibrinirte. Beide Hälften wurden dann gewogen und die respectiven procentischen Fibringewichte bestimmt.

Die betreffenden Extractivstoffe gewann ich aus einer im Institut vorhandenen alkoholischen Lösung derselben; sie wurde auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand im Porzellanmörser mit Wasser zu einem dünnen Magma verrieben; da die Masse sauer reagirte, so wurde sie mit verdünnter Natronlauge bis zur eben merklichen alkalischen Reaction versetzt, wobei ein beträchtlicher Theil der Substanz in Lösung überging.

### Versuch VI.

Kater von 3680 Grm. Körpergewicht.

Injicirt wurden 0,38 Grm. Cytoglobin, Extractivstoffe zugesetzt circa 10 Tropfen auf 10 Cbctm. Blut.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Fibrinziffer ohne Extr. | mit Extr. |
|---|---|---|---|---|
| 1 h 20,5′ | I. | 9′ | 0,255% | |
| Injection 1 h 30,5′ | | | | |
| 2 h 11,5′ | II. | 2,75′ | 0,177% | 0,178% |

Der Versuch bestätigt die früheren Ergebnisse, aber die Extractivstoffe erwiesen sich als wirkungslos, denn die Faserstoffvermehrung von 0,001% kommt natürlich nicht in Betracht.

## Versuch VII.

Kater von 4400 Grm. Körpergewicht.

Injicirt wurden 0,45 Grm. Cytoglobin. Extractivstoffe im selben Verhältniss wie in VI zugesetzt.

Dieser Versuch sollte nur zur Controle des vorigen in Bezug auf die Unwirksamkeit der Extractivstoffe dienen, wie sein Ergebniss in dieser Hinsicht denn auch durchaus bestätigt. Ich variirte den Versuch nur in sofern, als ich die zweite Blutprobe nicht wie im vorigen Versuch 40 Minuten sondern 4 Stunden 22 Minuten nach der Injection entnahm.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungs-Zeit. | Fibrinziffer | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ohne Extr. | mit Extr. |
| 8 h 30′ | I. | 4′ | 0,275% | — |
| Injection 8 h 42′ | | | | |
| 1 h 4′ | II. | 2′ | 0,257% | 0,259% |

Im Wesentlichen bestätigt dieser Versuch wiederum die früheren Ergebnisse. Wir können mit Sicherheit annehmen, dass der tiefste Punct der Faserstoffcurve in die Zeit zwischen der Injection und der erst über 4 Stunden später abgenommenen zweiten Blutprobe fällt und die in letzterer gefundene Fibrinziffer von 0,257% bereits dem ansteigenden Theil der Curve angehört. Aber die Normalziffer ist auch hier noch nicht erreicht worden.

Die Extractivstoffe haben sich wiederum als wirkungslos erwiesen.

Ich liess nun die Versuche mit Extractivstoffen fallen und widmete mich wiederum der Frage des Faserstoffes. Dass in Folge einer Cytoglobininjection die

Fibrinziffer der Erwartung gemäss zuerst sinkt, dann sich wieder hebt, hatte ich bereits constatirt, aber es war mir bisher noch keinmal gelungen, eine Erhöhung derselben über die Normalziffer nachzuweisen; dass aber eine solche Erhöhung eintreten müsse, schien mir eine Consequenz der bisherigen Ergebnisse zu sein, wenn auch a priori anzunehmen war, dass sie nur kurze Zeit dauern und dem gewöhnlichen Verhalten wieder Platz machen werde. Die ganze Schwierigkeit lag also immer nur darin, den richtigen Zeitpunct für die Blutabnahme zu treffen. In dieser Hinsicht glaubte ich es nun zunächst mit noch längeren Zeiträumen als bisher versuchen zu müssen, da die Fibrincurve bis jetzt sich doch als eine ansteigende erwiesen hatte. Es bedurfte vielleicht noch längerer Zeit, bevor das in das Blut als Gegengewicht gegen das injicirte Cytoglobin hineingelegte Gerinnungshinderniss wieder ausgeglichen würde.

### Versuch VIII.

Kater von 3530 Grm. Körpergewicht.

Injicirt wurden 0,36 Grm. Cytoglobin.

Dieser Versuch ist, wie gesagt, nur eine Wiederholung der früheren, mit dem Unterschiede jedoch, dass die II. Blutabnahme 4 und die III. 6 Stunden nach der Injection stattfand.

| Zeit der 1. Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Fibrinziffer. |
|---|---|---|---|
| 12 h 11,5′ | I. | 11,0′ | 0,285% |
| | Injection 12 h 21′ | | |
| 4 h 22′ | II. | 1,5′ | 0,225% |
| 6 h 35′ | III. | 2′ | 0,235% |

Auch dieser Versuch hat keine anderen Resultate ergeben als die früheren. Der tiefste Punct der Fibrincurve ist zur Zeit der zweiten Blutabnahme offenbar schon lange überschritten, man erkennt ihr weiteres Ansteigen auch noch bei Vergleichung der Fibrinziffern der II. und III. Blutprobe, aber mein eigentliches Ziel hatte ich doch noch nicht erreicht.

Hiernach hätte ich noch längere Zeitintervalle für meine Blutabnahme beobachten müssen; aber je später nach der Injection der erwartete Erfolg eintritt, desto weniger schlagend ist er, da es sich desto mehr um zufällige Schwankungen der Fibrinziffer handeln könnte; möglichst unmittelbar an die Injection sich anschliessende Erfolge schienen mir durchaus wünschenswerth. Bei der bisher angewandten Dosis von 0,105 Grm. pro Kilo des Thieres war zwar die Umwandlung von Cytoglobin in Paraglobulin nachweisbar gewesen, aber die weitere Umsetzung dieses Materials zu Fibrin stiess selbst nach Stunden immer noch auf Hindernisse, was wohl als Reaction des Organismus gegen die Gefahr eines solchen Geschehnisses innerhalb des Gefässsystems anzusehen ist. Ich beschloss nun, um nicht an so lange Zeiten gebunden zu sein, es mit kleinen Dosen zu versuchen, und zwar mit der Hälfte der bisherigen Dosis also mit 0,05 Grm. Cytoglobin pro Kilo Körpergewicht des Thieres.

### Versuch IX.

Kater von 3930 Grm. Körpergewicht.

Injicirt wurden 0,2 Grm. Cytoglobin. (= 0,051 pro Kilo) Da ich nun auch bei dieser Dosis nicht wusste, in wie langer Zeit nach der Injection die völlige Aus-

gleichung der durch sie gesetzten Störung eintritt, so wählte ich in diesem Versuch, der mich zunächst nur orientiren sollte, für die beiden nach der Injection abzunehmenden Blutproben Zeitintervalle, von welchen, nach dem bisherigen Massstabe, das eine als ein kurzes, das andere als ein langes zu bezeichnen ist, d. h. die erste Blutprobe wurde $^1/_2$ Stunde, die zweite 8 Stunden nach der Injection dem Thiere entnommen.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Fibrinziffer. |
|---|---|---|---|
| 12 h 1,5′ | I. | 4′ | 0,269% |
| Injection 12 h 8′ | | | |
| 12 h 41,5′ | II. | momentan. | 0,231% |
| 8 h 17′ | III. | 1,5′ | 0,251% |

Im Lichte der bisherigen mit der doppelten Cytoglobinmenge ausgeführten Versuche betrachtet, gewinnen diese Zahlen eine andere Bedeutung als es auf den ersten Anblick scheinen möchte. Wir finden nämlich, wenn wir die Fibrinziffer der II. und III. Blutprobe mit einander vergleichen, ein sehr unbedeutendes und dazu über volle acht Stunden sich erstreckendes Ansteigen derselben, ohne auch jetzt noch die Normalhöhe zu erreichen, während wir nach Injection der doppelten Quantität gesehen haben, dass die rasch herabgehende Fibrincurve sich auch in etwa 3—4 Stunden wieder hebt und zwar bedeutend steiler, als es in diesem Versuch der Fall ist. Die Ausgleichung resp. die Wiederkehr zu den normalen Verhältnissen würde also nach grossen Injectionen rascher von Statten gehen, als nach kleinen, was wohl höchst

unwahrscheinlich ist. Es schien mir demnach viel wahrscheinlicher, dass die Fibrinziffer der III. Blutprobe nicht durch eine ansteigende Linie mit derjenigen der Probe II zu verbinden ist, sondern dass sie vielmehr einen Punct des absteigenden Schenkels einer Curve darstellt, deren vielleicht sogar über die Norm sich erhebender und auf den anfänglichen durch die Injection bewirkten Niedergang folgender Gipfel in die Zeit zwischen die II. und III. Blutabnahme fällt. Denn es erschien mir durchaus wahrscheinlich, dass auf die stattgehabte Verarbeitung des injicirten Cytoglobin durch erhöhte Umsetzungen im Blute eine Periode der Abnahme derselben folgt.

Diese Ueberlegungen führten mich zu dem Entschluss, bei der Injection kleiner Dosen zu verharren, für die Blutabnahmen aber nun wiederum die kurzen Intervalle eintreten zu lassen.

Zuvor aber wollte ich noch einmal einen Versuch mit kleiner Dosis und langen Zeitintervallen anstellen, und zwar sollte die eine Blutprobe wiederum $^1/_2$ Stunde, die andere aber erst 12 Stunden nach der Injection stattfinden.

**Versuch X.**

Kater von 3000 Grm. Körpergewicht.
Injicirt wurden 0,153 Grm. Cytoglobin.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Fibrinziffer. |
|---|---|---|---|
| Morgens 6 h 44,5′ | I. | 5,5′ | 0,318% |
| Injection 6 h 51′ | | | |
| Morgens 7 h 18′ | II. | 1,75′ | 0,284% |
| Abends 7 h 23′ | III. | 8′ | 0,253% |

Während wir im vorletzten Versuch die Fibrinziffer der Blutprobe III doch etwas höher fanden als diejenige der Probe II, wobei ich sie aber doch als einer absteigenden Curve angehörig betrachtet habe, so finden wir sie in diesem Versuch in der nach 12 Stunden abgenommenen Blutprobe sogar niedriger als in der Probe II, welche eine halbe Stunde nach der Injection dem Thiere entnommen wurde. Es erscheint mir sehr wahrscheinlich, dass dasselbe Verhältniss zwischen den beiden Fibrinziffern sich auch im vorigen Versuch gezeigt hätte, wenn ich auch hier die letzte Blutabnahme 12 Stunden und nicht 8 Stunden nach der Injection vorgenommen hätte.

Ich bemerke zu den beiden letzten Versuchen noch, dass ich in ihnen wieder das Serum mit Essigsäure prüfte und in beiden gleichmässig fand, dass der beim Neutralisiren mit verdünnter Essigsäure sich ausscheidende Eiweisskörper in der eine halbe Stunde nach der Injection abgenommenen Blutprobe sich nur im grossen Ueberschuss von concentrirter Essigsäure auflöste, während er in der letzten Blutprobe ebenso leicht löslich in verdünnter Essigsäure war, wie in der .., vor der Injection abgenommenen Blutprobe.

Ich gehe jetzt auf die Versuche mit kleiner Dosis und kleinen Zeitintervallen zwischen den einzelnen Blutabnahmen über.

### Versuch XI.

Kater von 2586 Grm. Körpergewicht.

Injicirt wurden 0,131 Grm. Cytoglobin.

Es wurden im Ganzen 4 Blutabnahmen, 3 nach der Injection, gemacht, von den letzteren die erste am

Schluss der Injection, die zweite eine halbe und die dritte anderthalb Stunden nach der Injection. Diese Zeitintervalle habe ich auch in allen folgenden Versuchen beibehalten.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Fibrinziffer. |
|---|---|---|---|
| 10 h 22′ | I. | 3,5′ | 0,177 % |
| | Injection 10 h 53′ | | |
| 10 h 54′ | II. | 0,75′ | 0,170 % |
| 11 h 27′ | III. | 0,5′ | 0,190 % |
| 12 h 27′ | IV. | 1,0′ | 0,213 % |

Die Tabelle spricht für sich.

Hier endlich ist in Probe IV die Norm des Faserstoffgehaltes bereits überschritten. Der tiefste Punct der Fibrincurve liegt, nach den Ergebnissen der früheren Versuche zu urtheilen, in dem Zeitintervalle zwischen der II., am Schluss der Injection und der III. 33 Minuten später abgenommenen Blutprobe.

Die Untersuchung des Serum ergab dieselben Resultate wie früher, d. h. eine gradatim zunehmende leichtere Löslichkeit des Essigsäure-Niederschlages, wobei Probe IV sich gleich I verhält.

Mit diesem Versuch haben wir den Beweis erhalten, dass das in Paraglobulin umgewandelte Cytoglobin zur Faserstoffbildung verwandt wird, nachdem sich der Organismus von den durch die Injection gesetzten Veränderungen erholt hat.

Um das gefundene Resultat zu sichern, unternahm ich noch zwei derartige Versuche.

## Versuch XII.

Kater von 2950 Grm. Körpergewicht.
Injicirt wurden 0,150 Grm. Cytoglobin.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Fibrinziffer. |
|---|---|---|---|
| 11 h 36,5′ | I. | 3,0′ | 0,641 % |
| | Injection 11 h 45′ | | |
| 11 h 55′ | II. | 1,5′ | 0,495 % |
| 12 h 15′ | III. | 5,8′ | 0,546 % |
| 12 h 55′ | IV. | 2,0′ | 0,728 % |

Dieser Versuch stimmt so durchaus mit dem vorigen in allen Puncten überein, dass ich eine weitere Erläuterung für überflüssig halte.

## Versuch XIII.

Kater von 3580 Grm. Körpergewicht.
Injicirt wurden 0,182 Grm. Cytoglobin.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Fibrinziffer. |
|---|---|---|---|
| 9 h 29′ | I. | 5,0′ | 0,356 % |
| | Injection 9 h 41′ | | |
| 9 h 42′ | II. | 0,4′ | 0,238 % |
| 10 h 10′ | III. | 1,0′ | 0,341 % |
| 10 h 57′ | IV. | 9,5′ | 0,358 % |

Auch dieser Versuch braucht keine Erklärung. Ich will zwar auf die geringe Differenz zwischen der Fibrinziffer der IV. und I. Blutprobe kein Gewicht als Beweis einer erhöhten Fibrinproduction legen, aber

jedenfalls war die Normalhöhe erreicht, und ich hätte sicherlich eine Ueberschreitung derselben gefunden, wenn ich die Blutprobe IV um ein geringes später abgenommen hätte.

Die Serumuntersuchung ergab dieselben Resultate wie in XI auch in XII und XIII.

Nachdem durch obige Versuche nachgewiesen war, dass auch innerhalb des Gefässsystems aus dem Cytoglobin das Paraglobulin entsteht, und in Folge dieses Ueberschusses an fibrinbildendem Material eine Erhöhung des Fibrinprocentes eintritt, und zwar ohne Zufuhr, der im Alkoholextract der Zellen enthaltenen Stoffe, welche ausserhalb des Organismus so energisch coagulirend wirken, unternahm ich jetzt eine Anzahl Versuche, bei denen ich den Einfluss dieser Extraktivstoffe auf den im Kreislauf stattfindenden Umwandlungsprocess des Cytoglobin beobachten wollte. Zu dem Zweck bestimmte ich zuerst durch Abdampfen auf dem Wasserbade, Trocknen bei 85—90 Grad und Wägen des Rückstandes den Gehalt der mir zur Verfügung gestellten alkoholischen Lösung an diesen Stoffen, welche ich der Bequemlichkeit halber von nun an kurzweg als Extractivstoffe bezeichnen werde.

Es sollte also im nächsten Versuch ein Gemenge von Cytoglobin und Extractivstoffen injicirt werden. Behufs Bereitung der letzteren wurde soviel von der alkoholischen Lösung derselben abgedampft, als dem gewünschten Gewicht des Rückstandes entsprach. Der letztere in der unter Versuch V angegebenen Weise mit wenig Wasser und einigen Tropfen höchst verdünnter Natronlauge verrieben, mit der Cytoglobinlösung gemischt und dieses Gemenge injicirt. In betreff des

Cytoglobin blieb ich für's erste bei der kleinen Dosis und bei den kurzen Zeitintervallen zwischen den Blutabnahmen.

### Versuch XIV.

Kater von 3280 Grm. Körpergewicht.

Injicirt wurden 0,167 Cytoglobin, 0,25 Grm. Extractivstoffen, je mit 10,0 Cbcm. aqua dest. und dann zusammen gemischt.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Fibrinziffer. |
|---|---|---|---|
| 4 h 41,5′ | I. | 4,5′ | 0,234% |
| | Injection 4 h 52′ | | |
| 4 h 53′ | II. | momentan | 0,150% |
| 5 h 24,5′ | III. | 3,2′ | 0,151% |
| 6 h 22,5′ | IV. | 0,5′ | 0,267% |

Ein besonderer Einfluss der injicirten Extractivstoffe lässt sich hier nicht wahrnehmen. Die Gerinnung ist unmittelbar nach der Injection sehr beschleunigt, um dann wieder langsam zu werden, die Fibrinziffer sinkt und steigt dann wieder und zwar über die Normalhöhe, alles wie in den drei letzten, mit Cytoglobin allein angestellten Versuchen. Das Thier blieb am Leben.

Die Untersuchung des Serum ergab in Blutprobe I und IV das Vorhandensein nur von Paraglobulin, in Probe II und III aber fand sich der bekannte Uebergangskörper, der in III. leichter in Essigsäure löslich war als in II.

Bisher hatte ich nur nach Injection der kleinen Dosis Cytoglobin ein Steigen des Fibrinprocentes über

die Norm beobachtet. Ich hielt es nun für möglich, dass ich unter Mitwirkung injicirter Extractivstoffe auch mit der grossen Dosis zu diesem Ziel gelangte. Die Extractivstoffe kamen hierbei auch in doppelter Dosis (verglichen mit dem letzten Mal) zur Anwendung. Ich stellte nun um des Vergleiches willen zwei solche Versuche, natürlich an verschiedenen Katzen an, den einen mit Cytoglobin allein, den anderen mit einem Gemenge der Cytoglobinlösung mit dem wässrigen Brei der Extractivstoffe. Für die Blutabnahmen wählte ich die kurzen Zeitintervalle.

### Versuch XV.

Kater A. von 2950 Grm. Körpergewicht.
Injicirt wurden 0,3 Grm. Cytoglobin.
Kater B. von 3280 Grm. Körpergewicht.
Injicirt wurden 0,344 Grm. Cytoglobin mit 0,5 Grm. Extractivstoffen.

Kater A.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Fibrinziffer. | Leucocytenzahl. |
|---|---|---|---|---|
| 9 h 52,5′ | I. | 3′ | 0,222 % | 5070 |
| Injection 10 h 2′ | | | | |
| 10 h 3′ | II. | 0,5′ | 0,137 % | 1010 |
| 10 h 30,5′ | III. | 0,6′ | 0,188 % | 680 |
| 11 h 30′ | IV. | 2′ | 0,202 % | 500 |

Kater B.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Fibrinziffer. | Leucocytenzahl. |
|---|---|---|---|---|
| 3 h 40,5′ | I. | 2′ | 0,447 % | 3693 |
| Injection 3 h 52,5′ | | | | |
| 3 h 53,5′ | II. | 1,0′ | 0,154 % | 440 |
| 4 h 23′ | III. | 1,0′ | 0,344 % | 391 |
| 5 h 26,5′ | IV. | 2′ | 0,397 % | 195 |

Wie man sieht, gleichen sich die in beiden Tabellen niedergelegten Resultate in jeder Hinsicht vollständig. Die Gerinnung ist unmittelbar nach der Injection beschleunigt und wird dann wieder langsamer. Die Leucocytenzahl sinkt in beiden Versuchen stetig bis auf ein Minimum herab; ebenso sinkt die Fibrincurve und hebt sich dann wieder ohne die Normalhöhe zu erreichen; gerade wie wir es bei den früheren Injectionsversuchen mit den grossen Dosen Cytoglobin gesehen haben; kurz eine auf die Extractivstoffe zu beziehende Aenderung der bisher in's Auge gefassten und durch das Cytoglobin allein bewirkten Vorgänge in circulirendem Blute lässt sich aus diesen beiden Tabellen durchaus nicht entnehmen. Die Prüfung des Serum ergab in beiden Versuchen wiederum den fortschreitenden Uebergang von Cytoglobin in Paraglobulin.

Das indifferente Verhalten der injicirten Extractivstoffe innerhalb des Gefässsystems ist um so auffallender, als es mir aus mündlicher Mittheilung des Prof. A. Schmidt bekannt ist, wie ausserordentlich energisch coagulirend sie auf das Blutplasma ausserhalb des Körpers wirken. Indess hat Prof. A. Schmidt

mir zugleich mitgetheilt, dass er schon 5 Katzen zu circa 1/4 Grm. in die vena jugularis externa injicirt habe, ohne dass irgend welche Symptome einer Störung des Wohlbefindens des Thieres hervorgetreten wären. Es scheint demnach, dass der Organismus die Kraft besitzt, die injicirten Extractivstoffe unwirksam zu machen. Andrerseits war es nun aber doch wahrscheinlich, dass diese Kraft ihre Grenzen hat, und dass, wenn die Injectionsmenge über diese Grenzen hinausgeht, der Effect der Extractivstoffe im Gefässsystem derselbe wäre, wie ausserhalb desselben, d. h. die Gerinnung. Ich unternahm daher noch zwei Versuche mit relativ sehr grossen Dosen von Extractivstoffen.

### Versuch XVI.

Kater von 2500 Grm. Körpergewicht.

Injicirt wurden 1,5 Extractivstoffe mit 20,0 Cbcm. Aqua verrieben.

Im Moment der Injection Apnoe, Krämpfe, Tod.

Bei der sofort vorgenommenen Section fand sich das rechte Herz mit Blut überfüllt, sowohl hier als im linken Herzen der Wand festanhaftende Gerinnsel, die arteria pulmonalis und ihre Zweige thrombosirt.

### Versuch XVII.

Kater von 2230 Grm. Körpergewicht.

Injicirt wurden 1,0 Grm. Extractivstoffe mit 20 Cbcm. Aqua verrieben.

Der Effect der Injection war in allen Stücken ganz derselbe, wie im vorigen Versuch.

Es ist von Groth und dann von F. Krüger erwiesen worden, dass durch Injection der verschieden-

sten Arten von Zellen sofortiger Tod in Folge von ausgedehnter Thrombosis des Herzens und der Gefässe herbeigeführt werden kann; ob dieser Erfolg eintreten werde oder nicht, kann nicht vorausgesagt werden, da die Thiere häufig genug die durch die Zelleninjection gesetzte Schädlichkeit zu beseitigen vermögen, allerdings unter den Symptomen, die den Tod anzukündigen scheinen, und unter einer nachfolgenden mehr oder weniger schweren Erkrankung. Groth beobachtete nun ferner, dass die injicirten Zellen zugleich mit dem grössten Theil der im Blut präformirten farblosen Elemente im Gefässsystem zerfallen. Meine Versuche zeigen nun, dass die mit Alkohol extrahirbaren Stoffe, die in dieser Hinsicht wirksamen Zellenbestandtheile darstellen, und dass sie, in grosser Menge angewandt, innerhalb des Gefässsystems nicht anders wirken als auf das Aderlassblut. Das Cytoglobin dagegen, wenn es in grossen Quantitäten angewandt wird, wie in meinem ersten Versuch, in welchem 1,0 Grm. injicirt wurde, verlangsamt die Blutgerinnung, wirkt also nach derselben Richtung, wenn auch nicht mit derselben Kraft, wie ausserhalb des Körpers; Thromben entdeckte ich im ersten, $^1/_2$ Stunde nach der Cytoglobin-Injection gestorbenen Versuchsthiere so wenig, wie in irgend einem anderen der folgenden, von welchen die Mehrzahl entweder am Versuchstage selbst oder am folgenden Tage zu Grunde ging.

Auffallend aber ist, dass die unmittelbar nach Injection der kleineren und mittleren Dosen von Cytoglobin (0,05 Grm.—0,1 Grm. pro Kilo Körpergewicht) abgenommenen Blutproben eine ausserordentlich beschleunigte Gerinnung zeigen, bei gleichzeitiger maxi-

maler Abnahme des Faserstoffes, auf welche eine allmälige relative Verlangsamung derselben bei gleichzeitiger relativer Zunahme des Faserstoffes folgt. Eine zuverlässige Erklärung bin ich nicht im Stande hierfür zu geben. Die Beschleunigung der Gerinnung fällt mit dem Anwachsen des vitalen Fermentgehaltes zusammen. Wir sahen, dass ein grosser Theil der farblosen Blutkörperchen schon in dem ganz am Schluss der Injection, welche langsam ausgeführt wurde, abgenommenen Blute verschwunden, also wohl zerfallen war und dass parallel mit dem fortschreitenden Schwunde derselben auch der vitale Fermentgehalt wächst. Dieses Verhalten legt die Annahme nahe, dass in den zerfallenden Leucocyten der Mutterstoff des Fibrinfermentes frei wird. Aber auch vom injicirten Cytoglobin, welches einer sofort eintretenden Umsetzung unterliegt, konnte das Ferment abgespalten werden; beides kommt vielleicht auf eins heraus, da auch durch Zerfall der farblosen Elemente des Blutes Cytoglobin frei wird.

Nun ist von A. Schmidt, Edelberg, Birk und anderen nachgewiesen worden, dass der Organismus über regulatorische Kräfte verfügt, durch welche er der Wirkung relativ grosser Fermentmengen zunächst Widerstand leistet, um sie alsdann zu zerstören. Das letztere Vermögen garantirt dafür, dass es unter normalen Verhältnissen selbst bei aus irgend welchen Ursachen gesteigerter intravasculärer Entwickelung von Fibrinferment niemals zu umfangreicher, über die Widerstandskräfte des Organismus hinausgehender Aufspeicherung derselben kommt. Aber wenn nach Injection kleiner rasch der Umsetzung anheimfallender Cytoglobinmengen eine sehr plötzliche Ferment-

entwickelung stattfindet, so erscheint es mir wohl denkbar, dass der hierauf gewissermaassen nicht vorbereitete Organismus nicht im Stande ist, seine Widerstandskräfte ebenso rasch im erforderlichen Grade anzuspannen, so dass das Ferment schon innerhalb des Organismus auf die präformirten Fibringeneratoren einzuwirken in der Lage wäre, aber nur für kurze Augenblicke, da der Körper, wie wir gesehen haben, sofort Gerinnungswiderstände in das Blut legt. So wäre die beschleunigte Gerinnung, bei geringer Faserstoffziffer in der unmittelbar nach der Injection abgenommenen Blutprobe verständlich. Groth hat bei seinen Zelleninjectionen regelmässig eine anfängliche immer nur wenige Augenblicke anhaltende starke Beschleunigung der Gerinnung beobachtet, welcher eine ebenso starke Verlangsamung folgte, die häufig zu einer vorübergehenden vollkommenen Gerinnungsunfähigkeit führte, vorübergehend, sofern das Thier nicht mittlerweile an der Blutveränderung zu Grunde ging.

Wenn nun aber durch die Injection von 1,5 resp. 1,0 Grm. jener Extractivstoffe momentaner Tod durch intravasculäre Gerinnungen herbeigeführt wird, so schien es mir doch nicht recht glaublich, dass die nach meinen bisherigen Erfahrungen nicht tödtlichen Dosen sich ganz indifferent im Blute verhalten haben sollten. Die bisherigen Versuche waren nicht geeignet über diese Frage Auskunft zu geben, da in denselben ein Gemenge von Cytoglobin und Extractivstoffen den Thieren injicirt worden war und die Wirkung der ersteren die des letzteren verdecken, wenn nicht vielleicht aufheben konnte. Deshalb wollte ich diese Arbeit mit einem Versuch beschliessen, in welchem ich Extractiv-

stoffe allein dem Versuchsthier beibrachte, und das Blut wie bisher untersuchte. Leider gingen mir meine Fermentbestimmungen durch ein Versehen verloren.

### Versuch XVIII.

Kater von 3530 Grm. Körpergewicht.

Injection von 0,5 Grm. Extractivstoffen in 15 Cbcm. aqua destil. verrührt.

| Zeit der Blutabnahme. | Nr. der Probe. | Gerinnungszeit. | Fibrinziffer. |
|---|---|---|---|
| 3 h 53′ | I. | 2,5′ | 0,266 % |
| | Injection 4 h 1,5′ | | |
| 4 h 2,5′ | II. | 0,5′ | 0,068 % |
| 4 h 32′ | III. | 1,0′ | 0,205 % |
| 5 h 32′ | IV. | 1,0′ | 0,235 % |

Im Moment der Injection trat Apnoe auf, doch erholte sich das Thier sofort wieder und blieb am Leben.

Die Wirkung auf das Blut scheint mit derjenigen des Cytoglobin vollkommen identisch zu sein, was ich mir folgendermaassen erkläre:

Gelangt plötzlich eine gewisse Quantität Cytoglobin in das Blut, so droht dem Organismus die Gefahr der intravasculären Blutgerinnung von Seiten des Materials, aus welchem das Substrat der Faserstoffgerinnung, die Fibringeneratoren, entstehen; dieselbe Gefahr droht ihm aber, nur von der anderen Seite, sobald die Extractivstoffe in grösserer Menge in das Blut gelangen, welche, wie die Wirkung derselben auf das Blut ausserhalb des Organismus zeigt, mächtig Anstoss gebend d. h. Fermententwickelnd wirken. Der schliess-

liche Effect wäre in beiden Fällen ein identischer, nämlich Thrombosis und der Organismus macht deshalb gegen beide Angriffe in identischer Weise Front; nach Injection von Extractivstoffen wird er wahrscheinlich noch mit ganz specieller Energie gegen die Fermententwickelung einschreiten.

Es wird also auch nach Injection eines Gemenges von Cytoglobin und Extractivstoffen, wie wir es bereits gefunden haben, am Blute kaum etwas anderes wahrzunehmen sein, als nach Einzelinjection dieser Substanzen.

Es erübrigt mir nur noch hinzuzufügen, dass ich in allen meinen Versuchen, auch wo dieses nicht besonders hervorgehoben ist, die Entstehung von Paraglobulin aus dem injicirten Cytoglobin mit den betreffenden Uebergangsstufen habe constatiren können.

Drei Thiere, von welchen ich jedem 0,105 Grm. Cytoglobin in die vena jugularis externa injicirt hatte, ohne ihnen nach der Injection Blut zu entziehen, erschienen zwar am ersten Tage matt und krank, erholten sich aber, wie bereits erwähnt worden ist, schon am folgenden Tage und blieben am Leben, alle Thiere aber, welchen ich dieselbe Dosis Cytoglobin mit darauffolgenden Blutabnahmen applicirt hatte, starben, ebenso auch der grössere Theil derjenigen, welchen die kleine Dosis beigebracht worden war. Der Tod erfolgte meist am zweiten Tage, einige Mal schon am Injections-Tage selbst. Nun war bei diesen Thieren nicht blos die eine vena jugularis externa, sondern auch die Carotis behufs der Blutabnahme eröffnet worden. Es ist aber kaum glaublich, dass der Tod die Folge blos der Wunde gewesen wäre, und der Umstand, dass einige Thiere

schon am ersten Tage starben, macht dies noch unwahrscheinlicher. Ich halte es daher für wahrscheinlicher, dass der Blutverlust den Thieren verderblich wurde, weil er ihnen die Möglichkeit benahm, die durch die Cytoglobin-Injection gesetzte Schädlichkeit auszugleichen. Von den Thieren, welchen die kleine Dosis intravenös applicirt worden war, blieben einzelne am Leben, obgleich die Wunde dieselbe war. Hier konnte aber auch trotz des Blutverlustes die Schädlichkeit leichter beseitigt werden. Der Blutverlust betrug immerhin circa ein Viertel der präsumptiven Blutmenge der Thiere.

# Resumé.

Fasse ich die Resultate meiner Untersuchungen auf Grund der in der Einleitung aufgestellten Fragen zusammen, so lassen sie sich folgendermassen formuliren.

1. Bei grossen intravasculär applicirten Cytoglobindosen lässt sich eine Verlangsamung der Gerinnung constatiren. Bei kleineren Dosen dagegen finden wir eine Beschleunigung der Gerinnung, weil das Cytoglobin schnell umgesetzt wird und dadurch seines gerinnungshemmenden Einflusses verlustig geht.
2. Die Injection von Cytoglobin ruft einen lebhaften Zerfall der weissen Blutkörperchen hervor, mit gleichzeitiger bedeutender Steigerung des vitalen Fermentgehaltes.
3. Aus dem Cytoglobin entsteht innerhalb des Kreislaufes das Paraglobulin. Die Zeit der Umwandlung hängt von der Menge des injicirten Cytoglobin ab.
4. Nach Umwandlung des Cytoglobin in Paraglobulin tritt eine Erhöhung des Fibringehaltes bis über die Norm ein.
5. Der Organismus ist an und für sich d. h. ohne Zufuhr der durch Alkohol extrahirbaren Zellenbe-

standtheile im Stande, das Cytoglobin zu Paraglobulin zu verarbeiten.

6. Eine Zufuhr der im Alkoholextract der Zellen enthaltenen Stoffe im Betrage von 0,25—0,5 Grm. pro Katze scheint keinen wesentlichen Einfluss auf die Verarbeitung des gleichzeitig injicirten Cytoglobin zu haben.
7. Grosse Mengen der im Alkoholextract der Zellen enthaltenen Stoffe bewirken augenblicklichen Tod durch Thrombosis des Herzens und der grossen Gefässe; sie stellen die coagulirenden Bestandtheile der Zellen dar.
8. Grosse Mengen von Cytoglobin wirken auch tödtlich, ohne aber Thrombosis zu erzeugen.
9. Kleinere Mengen der im alkoholischen Zellenextract enthaltenen Stoffe rufen im circulirenden Blute ähnliche reactive Vorgänge und Veränderungen hervor, wie kleine Mengen von Cytoglobin; sie können vom Thier vertragen werden.
0. Auch von kleineren Mengen Cytoglobin gilt es, dass sie vom Thier vertragen werden können.

Dorpat, Physiologisches Institut, den 29. April 1891.

# Thesen.

1. Das Cantharidin hat keinen Einfluss auf tuberculöse Processe.
2. Das Cantharidin ist wegen seiner Gefahr für die Niere aus der Zahl der internen Mittel zu streichen.
3. Bei Eurysipelas migrans sind Sublimat-Injectionen stets zn versuchen.
4. Die Entfernung der Trachom-Follikel durch Ausquetschen ist jedem anderen operativen Verfahren vorzuziehen.
5. Strenge Bettruhe und innerliche Darreichung grosser Dosen Copaivabalsam sind bei acuter Gonorrhoe zu empfehlen.
6. Ein principieller Unterschied zwischen Trachom und folliculärem Catarrh der Conjunctiva ist nicht haltbar.